



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/44		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/32441 (43) Date de publication internationale: 30 juillet 1998 (30.07.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00154</p> <p>(22) Date de dépôt international: 28 janvier 1998 (28.01.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/00870 28 janvier 1997 (28.01.97) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): MARUANI, Jeanne [FR/FR]; Lotissement la Colline No. 8, F-34570 Vailhauques (FR). SOUBRIE, Philippe [FR/FR]; Le Rey, Valflaunès, F-34270 Saint Mathieu de Tréviers (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: USE OF CENTRAL CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONISTS FOR REGULATING APPETENCE</p> <p>(54) Titre: UTILISATION DES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CENTRAUX POUR REGULER L'APPETANCE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use of a central cannabinoid receptor antagonist, on its own or combined with a compound for regulating metabolic disorders, in particular a β_3-adrenergic receptor agonist, for preparing medicines useful for treating appetite disorders.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes centraux, seul ou en association avec un composé régulateur des désordres métaboliques, notamment un agoniste du récepteur β_3-adrénergique, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des troubles de l'appétence.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	NX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION DES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CENTRAUX POUR REGULER
L'APPÉTANCE

La présente invention concerne une nouvelle utilisation des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes centraux dits récepteurs CB1.

Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation des antagonistes des récepteurs CB1 pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les troubles de l'appétence. Les médicaments utiles pour traiter les troubles de l'appétence sont destinés à réguler les désirs de consommation, en particulier pour la consommation de sucres, de carbohydrates, d'alcool ou de drogues et plus généralement d'ingrédients appétissants.

Dans la présente description et dans les revendications, on désigne par troubles de l'appétence,

- les troubles liés à une substance, et notamment abus d'une substance et/ou dépendance à une substance,

- les troubles des conduites alimentaires, notamment susceptibles d'entraîner un surpoids, quel qu'en soit l'origine, par exemple: boulimie, appétence aux sucres, diabète non insulino-dépendant.

Par substances on entend des ingrédients appétissants tels que les sucres, carbohydrates, alcools ou drogues.

La présente invention se rapporte donc également à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB1 pour préparer des médicaments utiles dans le traitement de la boulimie et de l'obésité y compris l'obésité liée au diabète de type II (diabète non insulino-dépendant) ou plus généralement de toute maladie se traduisant par un surpoids du patient, ainsi que dans le traitement de l'abus de drogues ou de la dépendance aux drogues.

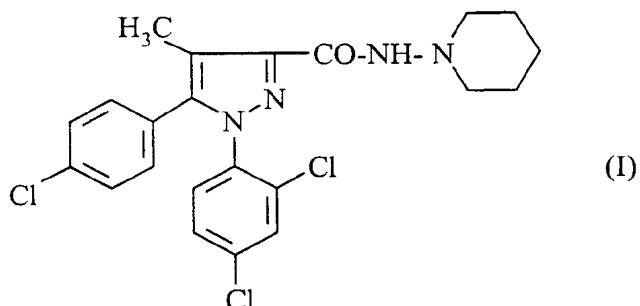
Le delta-9 tétrahydrocannabinol ou Δ^9 -THC est le principal constituant actif extrait de Cannabis sativa (Tuner, 1985 ; In Marijuana 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

Les effets des cannabinoïdes sont dûs à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité couplés aux protéines G. Deux types de récepteurs sont actuellement décrits : les récepteurs CB1, présents majoritairement au niveau du système nerveux central (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) et les récepteurs CB2 présents dans le système immunitaire (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65). La caractérisation de ces récepteurs a été rendue possible par la mise au point de

ligands synthétiques tels que le CP 55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046-1051), le WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352-1363) et, plus récemment, par la découverte d'un antagoniste sélectif des récepteurs CB₁ : le SR 141716 A (M. Rinaldi-Carmona et al., FEBS Lett., 1994, 350, 240-244).

Des familles de composés ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes ont été décrites dans plusieurs brevets ou demandes de brevets, notamment la demande européenne EP-576 357, qui décrit des dérivés du pyrazole, et la demande WO 96/02248 qui décrit notamment des dérivés du benzofurane.

Plus particulièrement, le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, également dénommé SR 141716, de formule :



ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvates, sont décrits dans la demande de brevet européen EP-656 354, comme antagonistes des récepteurs centraux CB₁.

Le SR 141716 A est le chlorhydrate du SR 141716.

Il est connu que le delta-9 tétrahydrocannabinol dont la dénomination commune internationale est Dronabinol est utilisé pour le traitement de l'anorexie, notamment chez les patients souffrant du SIDA (J. Pain Symptom Manage, 1995, 10 (2), 89-97) ou du cancer (J. Palliat. Care., 1994, 10 (1), 14-18).

De plus il est décrit que le SR 141716 et ses sels qui sont des antagonistes des récepteurs centraux aux cannabinoïdes peuvent être utilisés pour le traitement des troubles de l'appétit, notamment en tant qu'anorexigène, et dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes.

Les anorexigènes classiques provoquent une diminution de l'appétit qui est généralement indépendante des substances alimentaires à consommer.

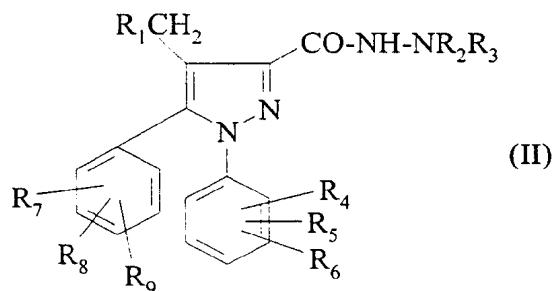
De façon surprenante, on a maintenant trouvé que les antagonistes des récepteurs CB₁ ont une propriété spécifique en agissant de façon élective sur les troubles des comportements consommatoires vis-à-vis des substances appétissantes.

Ainsi, l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB1 permet de réguler le désir de consommation pour des éléments non essentiels de l'alimentation tels que les sucres en excès, les carbohydrates en excès, l'alcool ou les drogues.

En effet, après avoir conduit des essais chez l'animal, on a observé un comportement nouveau de celui-ci : l'animal ne manifeste plus d'appétence spontanée pour l'ingrédient qui lui procure habituellement un plaisir tel que le sucre ou l'alcool, par exemple. Ce manque d'appétence se manifeste également lorsque l'animal a été prétraité par un neuropeptide connu pour augmenter l'appétit tel que le neuropeptide Y (NPY) par exemple.

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB1 pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement des troubles de l'appétence.

Les antagonistes des récepteurs CB1 appropriés aux fins de l'invention sont en particulier les composés de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène, un fluor, un hydroxy, un (C₁-C₅)alcoxy, un (C₁-C₅)alkylthio, un hydroxy(C₁-C₅)alcoxy, un groupe -NR₁₀R₁₁, un cyano, un (C₁-C₅)alkylsulfonyle ou un (C₁-C₅)alkylsulfinyle ;
- R₂ et R₃ représentent un (C₁-C₄)alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₃)alkyle ou par un (C₁-C₃)alcoxy ;
- R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène ou un trifluorométhyle, et lorsque R₁ représente un fluor, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ peuvent également représenter un fluorométhyle ; à la condition que l'un au moins des substituants R₄ ou R₇ soit différent de l'hydrogène ;
- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un

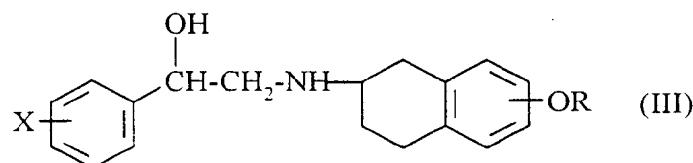
radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle et pipérazin-1-yle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ; ainsi que leurs sels et leurs solvates.

Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophénol)-1-(2,4-dichlorophénol)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvates pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement des troubles de l'appétence.

Selon la présente invention, on peut également utiliser les antagonistes des récepteurs CB1 en association avec un autre principe actif pour préparer des médicaments utiles pour le traitement des troubles de l'appétence, notamment pour le traitement des troubles des conduites alimentaires ; on peut utiliser une composition pharmaceutique comprenant en association un antagoniste des récepteurs CB1 et un composé régulateur des désordres métaboliques, notamment un agoniste du récepteur β₃-adrénergique ci-après dénommé β₃-agoniste.

Ainsi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un antagoniste des récepteurs CB1 et un régulateur des désordres métaboliques, comme par exemple des hypolipémiants, hypolydémiant ou lipolytiques. Plus particulièrement, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un antagoniste des récepteurs CB1 et un β₃-agoniste.

Des β₃-agonistes utiles pour l'utilisation selon la présente invention sont les composés de formule :



dans laquelle

- X représente l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle ou un (C₁-C₄)alkyle;
- R représente l'hydrogène ou un méthyle, non substitué ou substitué par un carboxy ou un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en (C₁-C₆), et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, indiqués dans EP 0 211 721 et EP 0 303 546 comme spasmolytiques intestinaux.

Parmi les composés de formule (III), les composés :

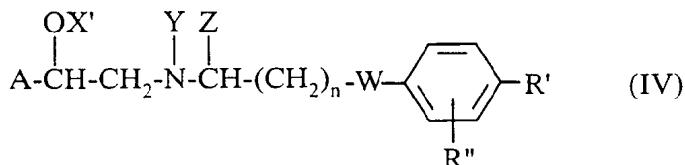
- * 2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * 2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-(3-chlorophénol)éthanol;

- * 2-[(7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-(3-chlorophényl) éthanol;
- * 2-[(7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * (1R,2'RS)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * (1S,2'RS)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * (+)-(1R)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * (+)-(1S)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * (-)-(1R)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * (-)-(1S)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine;
- * N-[(2R)-7-méthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine;

10 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont des composés particulièrement avantageux.

15 La N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine (SR 58611) et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont tout particulièrement avantageux, notamment son sel avec l'acide chlorhydrique, le SR 58611 A.

20 D'autres β_3 -agonistes utiles pour l'utilisation selon la présente invention sont les composés de formule :



25 dans laquelle

- n est 1, 2 ou 3;
- A représente un benzofuran-2-yde ou un phényle non substitué ou substitué par un ou deux atomes d'halogène ou par un (C_1-C_4)alkyle ou un trifluorométhyle;
- R' représente
 - l'hydrogène;
 - un (C_1-C_6)alkyle;
- un groupe fonctionnel choisi parmi un groupe hydroxy, (C_1-C_6)alcoxy, (C_2-C_6)alcényloxy, (C_2-C_6)alcynyoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, (C_3-C_8)cycloalkynoxy;

C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alcoxy, benzyloxy, phénoxy, mercapto, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₆)alcénylthio, (C₂-C₆)alcynylthio, (C₃-C₈)cycloalkylthio, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylthio, benzylthio, phénylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyle, (C₂-C₆)alcénylsulfinyle, (C₂-C₆)alcynylsulfinyle, (C₃-C₈)cycloalkylsulfinyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfinyle, benzylsulfinyle, phénysulfinyle, (C₁-C₆)alkylsulfone, (C₂-C₆)alcénylsulfone, (C₂-C₆)alcynylsulfone, (C₃-C₈)cycloalkylsulfone, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfone, benzylsulfone, phénysulfone, cyano, nitro, amino non substitué ou substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, benzyle et phényle, carboxy, alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C₁-C₆), (C₂-C₆)alcénloxycarbonyle, (C₂-C₆)alcynyloxycarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alcoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phénoxycarbonyle ou carbamoyle non substitué ou substitué sur le groupe amino par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, benzyle et phényle;

5

10

15

20

25

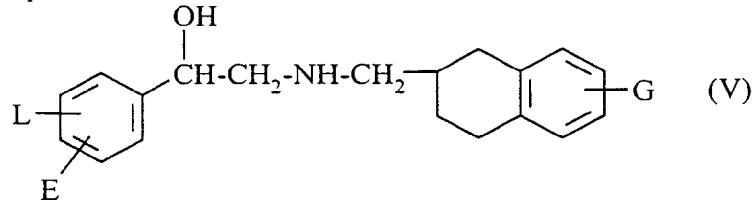
30

35

- un groupe R["] choisi parmi un groupe (C₁-C₆)alkyle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcényle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcynyle substitué par un groupe fonctionnel, phényl(C₁-C₆)alkyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcynyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcynyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, benzyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel et phényle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, le groupe fonctionnel étant tel que défini ci-dessus;
- un groupe O-R["], S-R["], SO-R["] ou SO₂-R["] dans lequel R["] est tel que défini ci-dessus;
- un groupe NR["]R[°], où R["] est tel que défini ci-dessus et R[°] représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R["], ou bien R["] et R[°] forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- un groupe COOR["] ou un groupe CO-SR["] dans lequel R["] est tel que défini ci-dessus;

- un groupe CONR["]R[°] où R["] est tel que défini ci-dessus et R[°] représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R["], ou bien R["] et R[°] forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
 - un groupe SO₂NR["]R[°] où R["] est tel que défini ci-dessus et R[°] représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R["], ou bien R["] et R[°] forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
 - R["] représente l'hydrogène; un halogène; un (C₁-C₆)alkyle; un groupe fonctionnel tel que défini ci-dessus; un groupe OR["], R["] étant tel que défini ci-dessus; un groupe COOR["], R["] étant tel que défini ci-dessus; ou un groupe CONR["]R[°] où R["] est tel que défini ci-dessus et R[°] représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R["], ou bien R["] et R[°] forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
 - W représente une liaison directe ou un atome d'oxygène;
 - X' représente l'hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₁-C₆)alkylcarbonyle;
 - Y représente l'hydrogène ou un groupe A'-CH(OH)-CH₂-, A' étant identique à A, mais autre que benzofuran-2-yle; ou bien
 - X' et Y, pris ensemble, forment un groupe méthylène, éventuellement substitué par un alcooxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C₁-C₆); un groupe éthylène, éventuellement substitué par un groupe oxo; ou un groupe 1,3-propylène;
 - Z représente l'hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle;
- ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, indiqués dans EP 0 255 415 comme spasmolytiques intestinaux.

D'autres β₃-agonistes encore utiles pour l'utilisation selon la présente invention sont les composés de formule :



dans laquelle

- E représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un phényle, un nitro, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle;

- L représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un phényle, un nitro ou un atome d'halogène ou bien E et L , ensemble, représentent un groupe -CH=CH-CH=CH- ou -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ; et
- G représente l'hydrogène, un atome de chlore, un hydroxy ou un groupe OG' où G' représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, carboxy ou (C₃-C₇)cycloalkyle; un (C₃-C₇)cycloalkyl ou un (C₂-C₄)alcanoyle ; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, indiqués dans EP 0 436 435 comme spasmolytiques intestinaux.

10 Parmi les composés de formule (V), la N-[(2R)-(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine (SR 59104), la N-[(2R)-(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine (SR 59119), ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont des composés particulièrement avantageux.

15 D'autres composés β₃-agonistes avantageux selon la présente invention sont le composé BRL 35135 décrit dans EP 23385; le composé CL 316243 décrit dans US 5 061 727; le composé AZ 002 décrit dans EP 218440; le composé BMS 187257 décrit dans US 5 321 036 ; le composé ZD 7114 décrit dans EP 473 285 ; le composé RO 40-2148 décrit dans Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55 (1, Suppl.), 249S-251S ; ainsi que les produits décrits dans les brevets/demandes de brevet suivants : WO96/35671, WO96/35670, WO96/16038, WO96/04233, WO95/33724, WO95/29159, EP659737, WO95/04047, EP516349, EP473285, EP23385, EP21636, EP 7205, JP08198866, JP08165276, JP08157470, WO96/16938, EP714883, WO96/04234, US 5 488 064, US 5 482 971, US 5 491 134, WO95/29159, WO95/33724, ZA9409874, WO95/29903, US 5 461 163, WO95/25104, EP659737, JP07112958, WO95/8527, WO95/07284, JP07025756, WO95/03289, WO95/04047, WO95/01170, WO94/29290, US 5 373 020, JP06293664, WO94/12166 et US 5 451 677.

30 Pour son utilisation en tant que médicament, un composé antagoniste des récepteurs CB₁, seul ou en association avec un β₃-agoniste, doit être formulé en composition pharmaceutique.

35 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale

telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient de 0,5 à 1000 mg, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 2 à 200 mg d'antagoniste des récepteurs CB1 par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

10 Lorsqu'il s'agit de l'association de 2 principes actifs, l'unité de dosage contient de 0,5 à 600 mg, avantageusement de 1 à 400 mg, de préférence de 2 à 200 mg de composé antagoniste des récepteurs CB1 et de 0,5 à 600 mg, avantageusement de 2 à 400 mg préférentiellement de 10 à 250 mg de l'autre principe actif, notamment de β_3 -agoniste.

15 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on peut ajouter au(x) principe(s) actif(s) micronisé(s) ou non un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

20 25 On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif ou les principes actifs avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

30 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif ou les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

35 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant, par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent également être présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Selon un autre aspect de l'invention, l'antagoniste des récepteurs CB1 et le régulateur des désordres métaboliques, notamment le β_3 -agoniste, peuvent être administrés de manière simultanée, séquentielle ou étalée dans le temps pour le traitement des troubles de l'appétence, notamment pour le traitement des troubles des conduites alimentaires.

L'invention concerne donc également une trousse pour le traitement des troubles de l'appétence par administration simultanée, séquentielle ou étalée dans le temps d'un antagoniste des récepteurs CB1 et d'un régulateur des désordres métaboliques, notamment un β_3 -agoniste, dans laquelle ledit antagoniste des récepteurs CB1 et ledit régulateur des désordres métaboliques, notamment ledit β_3 -agoniste, sont dans des compartiments distincts et éventuellement dans des conditionnements différents.

Plus particulièrement, ladite trousse contient le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates, et la N-[(2S)-7-éthoxy-

carbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne aussi une méthode pour le traitement des troubles de l'appétence, notamment pour le traitement des troubles des conduites alimentaires, qui consiste à administrer à un sujet en ayant besoin une quantité (thérapeutiquement) efficace d'un antagoniste des récepteurs CB₁ tel que défini précédemment. Ledit antagoniste des récepteurs CB₁ peut être avantageusement utilisé en association avec un régulateur des désordres métaboliques, notamment un β₃-agoniste, tel que défini précédemment. De manière particulière, l'antagoniste des récepteurs CB₁ et le régulateur des désordres métaboliques peuvent être administrés de manière simultanée, séquentielle ou étalée dans le temps.

ESSAI N° 1 : Effet du SR 141716 A sur la prise d'une solution de sucre chez le rat.

L'expérience est réalisée selon W.C. Lynch et al., Physiol. Behav., 1993, 54, 877-880.

Des rats mâles Sprague-Dawley pesant 190 à 210 g sont dans un cycle lumineux normal (de 7 heures du matin à 19 heures) et reçoivent de l'eau et de la nourriture ad libitum.

Pendant 6 jours, entre 11 heures et 15 heures, la nourriture et les biberons d'eau sont enlevés et ils sont habitués à boire une solution de sucre à 5 %.

Les rats buvant moins de 3 g de solution de sucre sont éliminés.

Le septième jour on réalise l'essai en procédant de la façon suivante :

9 heures : retrait de la nourriture,

10 heures : administration du SR 141716 A par voie orale,

25 11 heures = T0 : mise en place de biberons contenant une solution pesée de sucre,

T0 + 1 heure, T0 + 2 heures, T0 + 3 heures, T0 + 4 heures : mesure de la consommation de sucre par pesée des biberons

TABLEAU 1

Traitement p.o.	Nombre de rats	Consommation solution sucre en g			
		1 Heure	2 Heures	3 Heures	4 Heures
Véhicule 2 ml/kg	8	11,33 ± 2,50	17,74 ± 4,00	22,50 ± 4,83	28,34 ± 5,01
SR 141716 A 0,3 mg/kg	6	5,18 ± 1,61	9,18 ± 2,12	12,49 ± 4,47	16,10 ± 3,95
SR 141716 A 1 mg/kg	6	3,27* ± 1,40	3,61** ± 1,40	5,65* ± 2,23	7,43** ± 2,81
SR 141716 A 3 mg/kg	6	2,95* ± 1,20	5,41* ± 1,33	6,96* ± 2,15	8,58** ± 2,92

* p < 0,05 ; ** p < 0,01, test de Dunnett.

D'après les résultats reportés dans le TABLEAU 1, on constate que l'administration du SR 141716 A réduit très nettement la consommation d'eau sucrée, dès la dose de 0,3 mg/kg.

ESSAI N° 2 : Effet du SR 141716 A sur la consommation d'une solution alcoolique chez la souris.

Des souris mâles C 57 BL 6 (Iffa-Credo) sont isolées le jour de leur arrivée dans une animalerie en cycle inversé (nuit de 10 heures à 22 heures) avec 2 biberons remplis d'eau. Après 1 semaine, l'un des biberons d'eau est remplacé par un biberon rempli d'une solution d'alcool à 10 % pendant 6 heures de test. Chaque jour, 30 minutes avant la mise en contact avec le biberon d'alcool, les souris sont traitées par voie sous-cutanée avec du SR 141716 A. Les quantités d'alcool et d'eau bues sont mesurées au bout de 6 heures. Le test est répété pendant 4 jours.

TABLEAU 2

Traitement mg/kg/sc SR 141716 A	Nombre de souris	Quantité d'alcool bué en g à J4	Quantité d'eau bué en g
Véhicule	20	1,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1
0,1	10	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,3
0,3	10	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,3
1	10	1,1 ± 0,2**	1,3 ± 0,1
3	10	1,0 ± 0,2**	1,6 ± 0,3

** p < 0,01, test de Dunnett.

Les résultats montrent que pour les animaux traités, la consommation d'alcool diminue de façon très sensible : de $1,9 \pm 0,1$ g pour un animal non traité à $1,0 \pm 0,2$ g pour un animal ayant reçu 3 mg/kg de SR 141716 A ; parallèlement, la consommation d'eau a augmenté : de $1,1 \pm 0,1$ à $1,6 \pm 0,3$ g.

5 EXEMPLE 1 Gélule dosée à 1 mg d'antagoniste des récepteurs CB1.

	SR 141716 micronisé	1,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	103,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
10	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg

15 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 2 Gélule dosée à 10 mg d'antagoniste des récepteurs CB1.

	SR 141716 A micronisé	10,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	94,33 mg
20	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthylcellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg

25

Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 3 Gélule dosée à 30 mg d'antagoniste des récepteurs CB1.

	SR 141716 micronisé	30,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
30	Lactose monohydrate	74,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthylcellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
35	Stéarate de magnésium	1,70 mg

Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 4 Comprimé dosé à 30 mg d'antagoniste des récepteurs CB1.

SR 141716 micronisé	30,00 mg
Lactose monohydrate	Q.S.
Amidon de maïs	40,00 mg
Hydroxypropylméthylcellulose 6cP	5,00 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Carboxyméthylcellulose de sodium réticulée	10,00 mg
Stéarate de magnésium	2,00 mg

10

Pour un comprimé terminé à 200 mg.

EXEMPLE 5 Comprimé de 30 mg d'antagoniste des récepteurs CB1 et de 200 mg de β₃-agoniste.

SR 141716 micronisé	30,00 mg
SR 58611 A exprimé en base	200,00 mg
Lactose monohydrate	Q.S.
Polyvidone	15,00 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Carboxyméthylcellulose de sodium réticulée	10,00 mg
Stéarate de magnésium	5,00 mg

Pour un comprimé terminé à 500 mg.

EXEMPLE 6 Comprimé de 10 mg d'antagoniste des récepteurs CB1 et de 100 mg de β₃-agoniste.

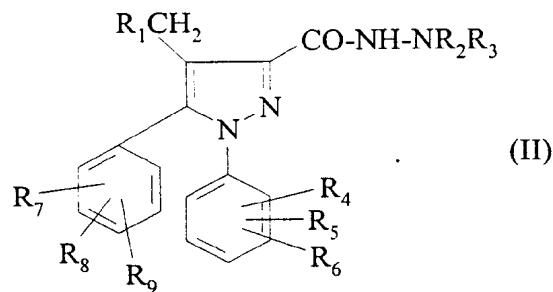
SR 141716 micronisé	10,00 mg
SR 58611 A exprimé en base	100,00 mg
Amidon de maïs	30 mg
Lactose monohydrate	Q.S.
Hydroxypropylméthylcellulose 6cP	5,00 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Carboxyméthylamidon de sodium	6,00 mg
Stéarate de magnésium	3,00 mg

Pour un comprimé terminé à 300 mg.

35

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB1 pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les troubles de l'appétence.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments destinés à réguler les désirs de consommation.
3. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des troubles liés à une substance.
- 10 4. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des troubles des conduites alimentaires.
5. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de l'obésité.
- 15 6. Utilisation selon la revendication 5, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de l'obésité liée au diabète non insulino-dépendant.
7. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de toute maladie se traduisant par un surpoids du malade.
- 20 8. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de la boulimie.
9. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de l'abus de drogues ou de la dépendance aux drogues.
- 25 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB1 est un composé de formule :



30

dans laquelle :

35

- R₁ représente l'hydrogène, un fluor, un hydroxy, un (C₁-C₅)alcoxy, un (C₁-C₅)alkylthio, un hydroxy(C₁-C₅)alcoxy, un groupe -NR₁₀R₁₁, un cyano, un (C₁-C₅)alkylsulfonyle ou un (C₁-C₅)alkylsulfinyle ;
- R₂ et R₃ représentent un (C₁-C₄)alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10

chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₃)alkyle ou par un (C₁-C₃)alcoxy ;

- R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène ou un trifluorométhyle, et lorsque R₁ représente un fluor, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ peuvent également représenter un fluorométhyle ; à la condition que l'un au moins des substituants R₄ ou R₇ soit différent de l'hydrogène ;

- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle et pipérazin-1-yle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ;

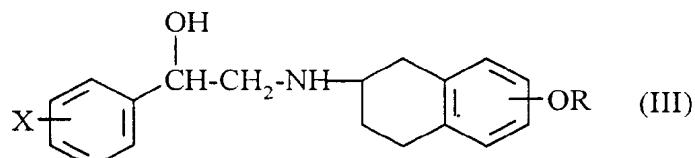
un de ses sels ou un de leurs solvates.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB1 est le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, 10 ou 11, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB1 est associé à un régulateur des désordres métaboliques.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit régulateur des désordres métaboliques est un β₃-agoniste.

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit β₃-agoniste est un composé de formule :



dans laquelle

- X représente l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle ou un (C₁-C₄)alkyle;

- R représente l'hydrogène ou un méthyle, non substitué ou substitué par un carboxy ou un alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C₁-C₆) ;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

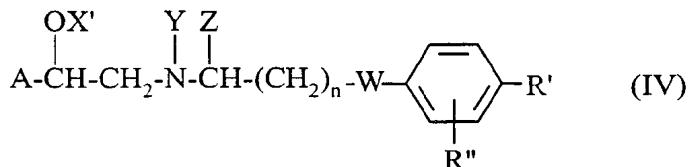
15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que ledit β₃-agoniste est

la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-

chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

16. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit β_3 -agoniste est un composé de formule :

5



10

dans laquelle

- n est 1, 2 ou 3;
- A représente un benzofuran-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un ou deux atomes d'halogène ou par un (C_1-C_4)alkyle ou un trifluorométhyle;
- R' représente
 - l'hydrogène;
 - un (C_1-C_6)alkyle;
 - un groupe fonctionnel choisi parmi un groupe hydroxy, (C_1-C_6)alcoxy, (C_2-C_6)alcényloxy, (C_2-C_6)alcynyoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alcoxy, benzyloxy, phénoxy, mercapto, (C_1-C_6)alkylthio, (C_2-C_6)alcénylthio, (C_2-C_6)alcynylthio, (C_3-C_8)cycloalkylthio, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylthio, benzylthio, phénylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyle, (C_2-C_6)alcénysulfinyle, (C_2-C_6)alcynysulfinyle, (C_3-C_8)cycloalkylsulfinyle, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylsulfinyle, benzylsulfinyle, phénylsulfinyle, (C_1-C_6)alkylsulfonyle, (C_2-C_6)alcénysulfonyle, (C_2-C_6)alcynysulfonyle, (C_3-C_8)cycloalkylsulfonyle, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylsulfonyle, benzylsulfonyle, phénylsulfonyle, cyano, nitro, amino non substitué ou substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C_1-C_6)alkyle, (C_2-C_6)alcényle, (C_2-C_6)alcynyle, (C_3-C_8)cycloalkyle, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyle, benzyle et phényle, carboxy, alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C_1-C_6), (C_2-C_6)alcényloxycarbonyle, (C_2-C_6)alcynyoxy carbonyle, (C_3-C_8)cycloalkyloxycarbonyle, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alcoxy carbonyle, benzyloxycarbonyle, phénoxycarbonyle ou carbamoyle non substitué ou substitué sur le groupe amino par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C_1-C_6)alkyle, (C_2-C_6)alcényle, (C_2-C_6)alcynyle, (C_3-C_8)cycloalkyle, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyle, benzyle et phényle;

15

20

25

30

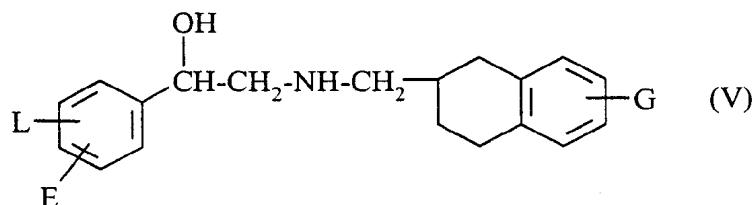
35

- un groupe R^{'''} choisi parmi un groupe (C₁-C₆)alkyle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcényle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcynyle substitué par un groupe fonctionnel, phényl(C₁-C₆)alkyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcényle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcynyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, benzyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel et phényle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, le groupe fonctionnel étant tel que défini ci-dessus;
- un groupe O-R^{'''}, S-R^{'''}, SO-R^{'''} ou SO₂-R^{'''} dans lequel R^{'''} est tel que défini ci-dessus;
- un groupe NR^{'''}R°, où R^{'''} est tel que défini ci-dessus et R° représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R^{'''}, ou bien R^{'''} et R° forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- un groupe COOR^{'''} ou un groupe CO-SR^{'''} dans lequel R^{'''} est tel que défini ci-dessus;
- un groupe CONR^{'''}R° où R^{'''} est tel que défini ci-dessus et R° représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R^{'''}, ou bien R^{'''} et R° forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- un groupe SO₂NR^{'''}R° où R^{'''} est tel que défini ci-dessus et R° représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R^{'''}, ou bien R^{'''} et R° forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- R^{'''} représente l'hydrogène; un halogène; un (C₁-C₆)alkyle; un groupe fonctionnel tel que défini ci-dessus; un groupe OR^{'''}, R^{'''} étant tel que défini ci-dessus; un groupe COOR^{'''}, R^{'''} étant tel que défini ci-dessus; ou un groupe CONR^{'''}R° où R^{'''} est tel que défini ci-dessus et R° représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R^{'''}, ou bien R^{'''} et R° forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- W représente une liaison directe ou un atome d'oxygène;
- X' représente l'hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₁-C₆)alkylcarbonyle;

- Y représente l'hydrogène ou un groupe A'-CH(OH)-CH₂-, A' étant identique à A, mais autre que benzofuran-2-yle; ou bien
- X' et Y, pris ensemble, forment un groupe méthylène, éventuellement substitué par un alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C₁-C₆); un groupe éthylène, éventuellement substitué par un groupe oxo; ou un groupe 1,3-propylène;
- Z représente l'hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 17. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit β_3 -agoniste est un composé de formule :

10



15

dans laquelle

- E représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alkoxy, un phényle, un nitro, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle,
- L représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alkoxy, un phényle, un nitro ou un atome d'halogène ou bien, E et L, ensemble, représentent un groupe -CH=CH-CH=CH- ou -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- , et
- G représente l'hydrogène, un atome de chlore, un hydroxy ou un groupe OG' où G' représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, carboxy ou (C₃-C₇)cycloalkyle; un (C₃-C₇)cycloalkyl ou un (C₂-C₄)alcanoyle, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

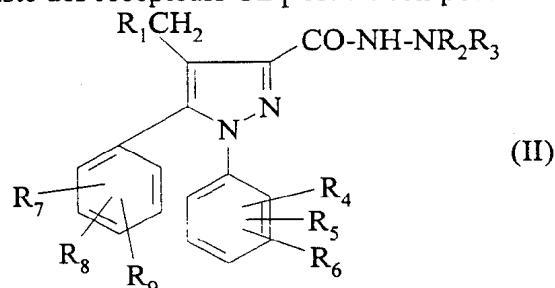
20 18. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB1 est le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates et le β_3 -agoniste est la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 25 19. Composition pharmaceutique contenant un antagoniste des récepteurs CB1 et un régulateur des fonctions métaboliques avec un excipient pharmaceutique.
- 30 20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19, caractérisée en ce que ledit régulateur des fonctions métaboliques est un β_3 -agoniste.

30

35

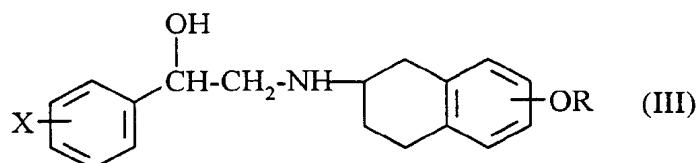
21. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 ou 20, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB₁ est un composé de formule :



10 dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène, un fluor, un hydroxy, un (C₁-C₅)alcoxy, un (C₁-C₅)alkylthio, un hydroxy(C₁-C₅)alcoxy, un groupe -NR₁₀R₁₁, un cyano, un (C₁-C₅)alkylsulfonyle ou un (C₁-C₅)alkylsulfinyle ;
 - R₂ et R₃ représentent un (C₁-C₄)alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₃)alkyle ou par un (C₁-C₃)alcoxy ;
 - R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène ou un trifluorométhyle, et lorsque R₁ représente un fluor, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ peuvent également représenter un fluorométhyle ; à la condition que l'un au moins des substituants R₄ ou R₇ soit différent de l'hydrogène ;
 - R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle et pipérazin-1-yle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ;
- un de ses sels ou un de leurs solvates.

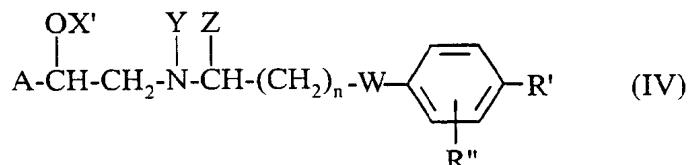
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
22. Composition pharmaceutique selon la revendication 21, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB₁ est le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates.
23. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisée en ce que le β₃-agoniste est un composé de formule :



5 dans laquelle

- X représente l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle ou un (C_1-C_4)alkyle;
- R représente l'hydrogène ou un méthyle, non substitué ou substitué par un carboxy ou un alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C_1-C_6) ;
ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10 24. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 20 à 22,
caractérisée en ce que le β_3 -agoniste est un composé de formule :



15 dans laquelle

- n est 1, 2 ou 3;
- A représente un benzofuran-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un ou deux atomes d'halogène ou par un (C_1-C_4)alkyle ou un trifluorométhyle;
- R' représente
 - l'hydrogène;
 - un (C_1-C_6)alkyle;
 - un groupe fonctionnel choisi parmi un groupe hydroxy, (C_1-C_6)alcoxy, (C_2-C_6)alcényloxy, (C_2-C_6)alcynyoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alcoxy, benzyloxy, phénoxy, mercapto, (C_1-C_6)alkylthio, (C_2-C_6)alcénylthio, (C_2-C_6)alcynylthio, (C_3-C_8)cycloalkylthio, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylthio, benzylthio, phénylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyle, (C_2-C_6)alcénylsulfinyle, (C_2-C_6)alcynylsulfinyle, (C_3-C_8)cycloalkylsulfinyle, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkylsulfinyle, benzylsulfinyle, phénylsulfinyle, (C_1-C_6)alkylsulfonyle, (C_2-C_6)alcénylsulfonyle, (C_2-C_6)alcynylsulfonyle, (C_3-C_8)cycloalkylsulfonyle, benzylsulfonyle, phénylsulfonyle, cyano, nitro, amino non substitué ou substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C_1-C_6)alkyle, (C_2-C_6)alcényle, (C_2-C_6)alcynyle, (C_3-C_8)cycloalkyle, (C_3-C_8)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyle, benzyle et phényle, carboxy, alcoxycarbonyle dont

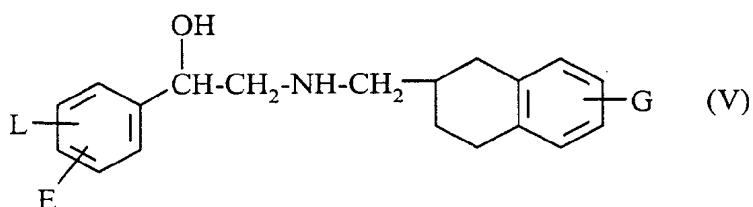
l'alcoxy est en (C₁-C₆), (C₂-C₆)alcényloxycarbonyle, (C₂-C₆)alcynyloxycarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyloxycarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alcoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phénoxycarbonyle ou carbamoyle non substitué ou substitué sur le groupe amino par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, benzyle et phényle;

- un groupe R^{'''} choisi parmi un groupe (C₁-C₆)alkyle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcényle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcynyle substitué par un groupe fonctionnel, phényl(C₁-C₆)alkyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcényle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcynyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, benzyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel et phényle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, le groupe fonctionnel étant tel que défini ci-dessus;
- un groupe O-R^{'''}, S-R^{'''}, SO-R^{'''} ou SO₂-R^{'''} dans lequel R^{'''} est tel que défini ci-dessus;
- un groupe NR^{'''}R°, où R^{'''} est tel que défini ci-dessus et R° représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R^{'''}, ou bien R^{'''} et R° forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- un groupe COOR^{'''} ou un groupe CO-SR^{'''} dans lequel R^{'''} est tel que défini ci-dessus;
- un groupe CONR^{'''}R° où R^{'''} est tel que défini ci-dessus et R° représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R^{'''}, ou bien R^{'''} et R° forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- un groupe SO₂NR^{'''}R° où R^{'''} est tel que défini ci-dessus et R° représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R^{'''}, ou bien R^{'''} et R° forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- R^{'''} représente l'hydrogène; un halogène; un (C₁-C₆)alkyle; un groupe fonctionnel tel que défini ci-dessus; un groupe OR^{'''}, R^{'''} étant tel que défini ci-dessus; un groupe COOR^{'''}, R^{'''} étant tel que défini ci-dessus; ou un groupe

CONR["]R° où R["] est tel que défini ci-dessus et R° représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R["], ou bien R["] et R° forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;

- 5 - W représente une liaison directe ou un atome d'oxygène;
- X' représente l'hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₁-C₆)alkylcarbonyle;
- Y représente l'hydrogène ou un groupe A'-CH(OH)-CH₂-, A' étant identique à A, mais autre que benzofuran-2-yle; ou bien
- 10 - X' et Y, pris ensemble, forment un groupe méthylène, éventuellement substitué par un alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C₁-C₆); un groupe éthylène, éventuellement substitué par un groupe oxo; ou un groupe 1,3-propylène;
- Z représente l'hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

25. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisée en ce que le β₃-agoniste est un composé de formule :



dans laquelle

- E représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alkoxy, un phényle, un nitro, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle,
- L représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alkoxy, un phényle, un nitro ou un atome d'halogène ou bien, E et L, ensemble, représentent un groupe -CH=CH-CH=CH- ou -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- et
- G représente l'hydrogène, un atome de chlore, un hydroxy ou un groupe OG' où G' représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, carboxy ou (C₃-C₇)cycloalkyle; un (C₃-C₇)cycloalkyl; un(C₂-C₄)alcanoyle, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

30. Composition pharmaceutique selon la revendication 23, caractérisée en ce que le β₃-agoniste est la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphth-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

27. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 20 à 26, contenant de 0,5 à 600 mg d'antagoniste des récepteurs CB₁ et de 0,5 à 600 mg de β₃-agoniste.
28. Composition pharmaceutique selon la revendication 27, contenant de 1 à 400 mg d'antagoniste des récepteurs CB₁ et de 2 à 400 mg de β₃-agoniste.
29. Composition pharmaceutique selon la revendication 28, contenant de 2 à 200 mg d'antagoniste des récepteurs CB₁ et de 10 à 250 mg de β₃-agoniste.
30. Trousse pour le traitement des troubles de l'appétence qui contient :
 - un antagoniste des récepteurs CB₁, et
 - un régulateur des désordres métaboliques,lesdits principes actifs étant dans des compartiments distincts et étant destinés à être administrés de manière simultanée, séquentielle ou étalée dans le temps.
31. Trousse selon la revendication 30, dans laquelle ledit régulateur des désordres métaboliques est un β₃-agoniste.
32. Trousse selon la revendication 30 ou 31, dans laquelle ledit antagoniste des récepteurs CB₁ est le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates et ledit β₃ agoniste est la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
33. Trousse selon l'une quelconque des revendications 30 à 32, dans laquelle lesdits principes actifs sont dans des conditionnements différents.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00154

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/44

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	D. SHIRE ET AL.: "Structural features of the central cannabinoid CB1 receptor involved in the binding of the specific CB1 antagonist SR 141716A" J. BIOL. CHEM., vol. 271, no. 12, 1996, pages 6941-6946, XP002044759 ---	
A	R. PERTWEE ET AL.: "AM630, a competitive cannabinoid receptor antagonist." LIFE SCI., vol. 56, no. 23/24, 1995, pages 1941-1947, XP002044760 ---	-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

^o Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 1998

Date of mailing of the international search report

18/05/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/00154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. RINALDI-CARMONA ET AL.: "Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist." LIFE SCI., vol. 56, no. 23/24, 1995, pages 1949-1955, XP002044761 ----	
A	F. BARTH ET AL.: "Cannabinoids: receptors, endogenous ligands and a newly synthesized antagonist." NIDA RES. MONOGRAPH, vol. 162, 1996, pages 52-53, XP002044762 ----	
A	M. RINALDI-CARMONA ET AL.: "Characterization and distribution of binding sites for '3H-SR141716A, a selective brain(CB1) cannabinoid receptor antagonist, in rodent brain." LIFE SCI., vol. 58, no. 15, 1996, pages 1239-1247, XP002044763 ----	
A	M. RINALDI-CARMONA ET AL.: "SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor." FEBS LETTERS, vol. 350, no. 2-3, 1994, pages 240-244, XP002044764 cited in the application ----	
A	EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 June 1995 cited in the application -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00154

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 656354	A 07-06-1995	FR	2713224 A	09-06-1995
		FR	2713225 A	09-06-1995
		AT	154012 T	15-06-1997
		AU	685518 B	22-01-1998
		AU	7899994 A	15-06-1995
		CA	2136893 A	21-06-1995
		CN	1110968 A	01-11-1995
		CZ	9403016 A	14-06-1995
		DE	69403614 D	10-07-1997
		DE	69403614 T	22-01-1998
		ES	2105575 T	16-10-1997
		FI	945690 A	03-06-1995
		HU	71498 A	28-11-1995
		JP	7309841 A	28-11-1995
		NO	944625 A	06-06-1995
		NZ	270025 A	26-09-1995
		PL	306067 A	12-06-1995
		US	5624941 A	29-04-1997
		ZA	9409342 A	09-10-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la Internationale No
PCT/FR 98/00154

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/44

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	D. SHIRE ET AL.: "Structural features of the central cannabinoid CB1 receptor involved in the binding of the specific CB1 antagonist SR 141716A" J. BIOL. CHEM., vol. 271, no. 12, 1996, pages 6941-6946, XP002044759 ---	
A	R. PERTWEE ET AL.: "AM630, a competitive cannabinoid receptor antagonist." LIFE SCI., vol. 56, no. 23/24, 1995, pages 1941-1947, XP002044760 --- -/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 mai 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/05/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Klaver, T

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la Internationale No
PCT/FR 98/00154

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités. avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
A	M. RINALDI-CARMONA ET AL.: "Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist." LIFE SCI., vol. 56, no. 23/24, 1995, pages 1949-1955, XP002044761 --- F. BARTH ET AL.: "Cannabinoids: receptors, endogenous ligands and a newly synthesized antagonist." NIDA RES. MONOGRAPH, vol. 162, 1996, pages 52-53, XP002044762 --- M. RINALDI-CARMONA ET AL.: "Characterization and distribution of binding sites for ^3H -SR141716A, a selective brain(CB1) cannabinoid receptor antagonist, in rodent brain." LIFE SCI., vol. 58, no. 15, 1996, pages 1239-1247, XP002044763 --- M. RINALDI-CARMONA ET AL.: "SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor." FEBS LETTERS, vol. 350, no. 2-3, 1994, pages 240-244, XP002044764 cité dans la demande --- EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 juin 1995 cité dans la demande -----	
A		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De la Internationale No
PCT/FR 98/00154

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 656354	A 07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A	01-11-1995
		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		HU 71498 A	28-11-1995
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995